

Glioblastoma multiforme – A propósito de um caso clínico

Glioblastoma multiforme – A clinical case report

Jorge Correia*, João C. Alexandre**, Catarina Dias*, Luís C. Matos*, Isabel Martins*, Pedro Ribeiro*, Alexandra Vaz*, Marta Mós*, Joana Lemos*, Joana Capelo*, Catarina Marques***, Olinda Rebelo§ e Pedro P. Henriques§§

Resumo

O glioblastoma multiforme é o tumor cerebral primário mais comum nos adultos. Apesar dos grandes esforços da investigação e dos progressos em neurorradiologia, neurocirurgia, radioterapia e quimioterapia, a sobrevida média dos doentes com esta neoplasia pouco se alterou nos últimos 30 anos. A propósito de um caso clínico, os autores fazem uma breve revisão da literatura.

Palavras chave: Glioblastoma multiforme, tumor cerebral primário.

Abstract

Glioblastoma multiforme is the most common primary brain tumour in adults. Despite research efforts and progress in neuroimaging, neurosurgery, radiation and chemotherapy, the overall survival of patients with this disease has changed little over the past 30 years. Presenting a clinical case, the authors make a short revision of the literature.

Key words: glioblastoma multiforme, primary brain tumor.

Introdução

Anualmente, são diagnosticados, nos EUA, cerca de 18000 casos de neoplasias cerebrais primárias malignas. Aproximadamente, 40 a 50% têm Glioblastoma multiforme, constituindo esta a neoplasia cerebral primária supratentorial mais frequente no adulto. O Glioblastoma multiforme é classificado como astrocitoma grau IV e ocorre, mais frequentemente, após os 50 anos, com um pico na sexta década. É raro na idade pediátrica, mas, quando surge, atinge crianças na primeira década de vida. Há discreto predomínio do sexo masculino em termos de incidência, com proporção de 1,5:1, sendo também mais elevada na raça branca.^{1,2,3}

Etiologia e factores de risco

A etiologia destes tumores é desconhecida. Pensa-se, no entanto, que factores genéticos e ambientais podem contribuir para o seu desenvolvimento. As causas hereditárias têm um papel minoritário na sua génese. Menos de 5% dos pacientes com glioma apresentam história familiar de neoplasia cerebral.

Indivíduos com várias doenças genéticas como a neurofibromatose, a síndrome de Turcot, a síndrome de Li-Fraumeni e a esclerose tuberosa, estão predispostos a desenvolver gliomas malignos. Nestes casos, os tumores tendem a ocorrer em crianças e adultos jovens.

A irradiação craniana prévia é o único factor de risco bem estabelecido. A radiação craniana profilática em casos de leucemia linfocítica aguda aumenta em 21 vezes a incidência de tumores cerebrais primários.^{1,4}

Há vários relatos na literatura em que gliomas de baixo grau, ou seja, graus I e II, podem transformar-se, com o tempo, em gliomas de alto grau. Esta transição acompanha-se de marcado acréscimo no comportamento maligno da lesão.^{2,4}

Pelo menos duas vias moleculares distintas levam ao desenvolvimento do glioblastoma multiforme. Quando o tumor deriva de um astrocitoma de baixo grau pré-existente, designa-se Glioblastoma secundário. Os astrocitomas de baixo grau têm, muitas das vezes, mutações do gene supressor tumoral p53 e expressão exagerada do factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF – platelet-derived growth factor).

*Interno Complementar de Medicina Interna do Hospital de S. Teotónio de Viseu

**Assistente Graduado de Medicina Interna do Hospital de S. Teotónio de Viseu

***Assistente de Neurocirurgia do Hospital de S. Teotónio de Viseu

§Chefe de Serviço do Laboratório de Neuropatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

§§Chefe de Serviço e Director do Serviço de Medicina 1 do Hospital de S. Teotónio de Viseu

Recebido para publicação a 08.01.07

Aceite para publicação a 31.05.08

A transformação destes tumores em astrocitomas anaplásicos é precedida pela perda dos genes supressores nos cromossomas 9q, 13q ou 19q. A evolução para glioblastoma multiforme está associada com a amplificação do receptor do factor de crescimento da epiderme (*EGFR – epidermal growth factor receptor*) ou dos genes *MDM2*. Em contraste, os glioblastomas primários demonstram perda do gene supressor *PTEN (phosphatase and tensin homolog)* ou expressão exagerada do receptor do factor de crescimento da epiderme, sem mutação de *p53*.¹

Clínica

Os sinais e sintomas apresentados resultam, de um modo geral, da infiltração ou compressão pelo tumor do tecido cerebral normal, do edema peritumoral e, por vezes, da hemorragia.

A vascularização e o líquido céfalo-raquidiano podem também estar comprometidos, levando a défices neurológicos progressivos e ao aumento da pressão intracraniana.¹

A sintomatologia produzida pode dividir-se em específica e não específica.

A específica é provocada pela localização intracraniana do tumor. Manifesta-se por sinais neurológicos lateralizadores como a paresia, a afasia e os défices visuais. As convulsões são um sintoma comum, ocorrendo em cerca de 25% dos gliomas de alto grau e podem ser parciais ou generalizadas. A hemorragia tumoral está, geralmente, associada com os gliomas de alto grau, ocorrendo em 5 a 8% dos glioblastomas multiformes. A hemorragia pode apresentar-se como um acidente vascular cerebral. As alterações do estado de consciência associadas a cefaleias sugerem uma hemorragia intracraniana, em vez de um enfarte cerebral.

A sintomatologia não específica é representada pelas cefaleias, náuseas e vômitos, que são provocados pelo aumento da pressão intracraniana. Devido à disponibilidade da TC (Tomografia Computorizada) e da RMN (ressonância magnética nuclear), o papiledema é, actualmente, visto em menos de 10% dos casos, mesmo quando os sintomas de aumento da pressão intracraniana estão presentes.⁴

Diagnóstico

A RMN é o método de diagnóstico de eleição a ser usado nos sinais e sintomas sugestivos de massa intracraniana, devendo ser realizada com e sem contraste

(gadolinium).

A TC contrastada pode ser usada, se a RMN não estiver disponível ou se houver contra-indicação à realização desta última (exemplo: portador de *Pacemaker*).⁴

Topograficamente, os glioblastomas multiformes predominam na região supratentorial. Surgem, com mais frequência, nos lobos temporal (32%), frontal (31%), fronto-parietal (11%), parietal (10%), temporo-parietal (7%) e nas regiões occípito-parietais (5%). São pouco comuns no terceiro ventrículo e raramente ocorrem na fossa posterior³.

Os exames mostram lesões que surgem na substância branca, apresentando uma região central necrotizada, rodeada por um fino anel realçado por contraste, extenso edema peritumoral e efeito de massa. Estes tumores tendem a disseminar pelos feixes de substância branca e, muitas vezes, atravessam o corpo caloso. São tumores extremamente invasivos, com células tumorais encontradas a mais de 4cm da massa tumoral primária. A hemorragia espontânea pode ser vista, mas a calcificação ocorre apenas quando o glioblastoma deriva de tumores de baixo grau.^{1,2,4}

Existem, actualmente, técnicas avançadas de RMN, nomeadamente a espectroscopia protónica, de perfusão e difusão, na avaliação pré e pós-terapêutica dos gliomas, que constituem um método complementar à RMN convencional. Esses exames permitem melhorar a detecção do grau de malignidade dos gliomas de forma mais precoce e não invasiva. São, além disso, úteis na determinação das áreas tumorais com maior malignidade, alvos preferenciais para biopsia estereotáxica e terapêutica. Têm, ainda, particular utilidade na distinção entre tumor residual, recidiva tumoral e necrose de radiação.⁵

O diagnóstico diferencial mais frequente inclui as metástases cerebrais, os linfomas primários do sistema nervoso central, os gliomas de baixo grau captantes de contraste e as doenças não neoplásicas, como os abscessos, a esclerose múltipla, a leucoencefalopatia multifocal progressiva, os enfartes cerebrais e as malformações vasculares.¹

O diagnóstico definitivo apenas pode ser afirmado histologicamente. Como são tumores heterogéneos, uma só biopsia aspirativa pode não ser representativa da totalidade do tumor. Os achados histológicos primários incluem: pseudopaliçada, necrose, celularidade aumentada, pleomorfismo, mitoses e proliferação endotelial vascular.¹

QUADRO I

Karnofsky performance status (%)

%	
100	Normal, sem queixas, sem evidência de doença
90	Actividade normal, poucos sintomas
80	Actividade normal com esforço, alguns sintomas
70	Cuida de si, incapaz de fazer actividades básicas
60	Necessita de cuidados ocasionais e ajuda na maioria das actividades
50	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes
40	Incapacitado, necessita de cuidados e assistência especiais
30	Muito incapacitado, indicado o internamento hospitalar, mas morte não iminente
20	Muito doente, necessita de internamento hospitalar e tratamentos de suporte
10	Moribundo, processo fatal rapidamente progressivo
0	Morto

Prognóstico

A sobrevida média dos doentes com glioblastoma multiforme é de 9 a 12 meses. A maioria morre dentro de 2 anos e menos de 5% sobrevive 5 anos.

Os factores de prognóstico identificados, como os mais relevantes, foram as idades mais jovens e um bom KPS (*Karnofsky performance status*). O KPS permite classificar os doentes de acordo com a sua incapacidade funcional (*Quadro I*). Pode ser usado para comparar a eficácia das diferentes terapêuticas e avaliar o prognóstico individual. Quanto menor o KPS, pior será a sobrevida.

As percentagens de sobrevida, aos 18 meses, foram de 50% em doentes com menos de 40 anos; 20% entre os 40 e 60 anos e 10 % acima de 60 anos. Similarmente, a sobrevida aos 18 meses foi de 34% para doentes com KPS superior a 70 e 13% para aqueles com KPS inferior a 70.¹

Tratamento

A terapêutica destes tumores engloba duas vertentes: a de suporte e a definitiva.⁴

O tratamento de suporte tem como objectivos o alívio sintomático e a melhoria da função neurológica. Os agentes de primeira linha são os anticonvulsivantes e os corticosteróides.

Os anticonvulsivantes são administrados aos que apresentam convulsão na apresentação da neoplasia.

A fenitoína (300 a 400 mg/dia) é o fármaco mais comumente usado, mas a carbamazepina (600 a 1000 mg/dia), o fenobarbital (90 a 150 mg/dia) e o ácido valpróico (750 a 1500 mg/dia) são igualmente eficazes. As doses destes medicamentos devem ser tituladas até se obterem os níveis séricos que dão o máximo de protecção.

Os novos medicamentos, como a gabapentina, a lamotrigina e o topiramato, são também eficazes. No entanto, os níveis séricos terapêuticos ainda não foram estabelecidos.

Anticonvulsivantes profiláticos não devem ser administrados em doentes que não tiveram convulsões. Contudo, a fenitoína e a carbamazepina são, geralmente, usados no período perioperatório, no sentido de re-

duzir a incidência das convulsões pós-operatórias.

Os corticosteróides reduzem o edema peritumoral, o efeito de massa e a pressão intracraniana. Estes efeitos produzem alívio imediato das cefaleias e melhoram os sinais neurológicos.

A dexametasona é o corticóide de escolha, devido à sua mínima actividade mineralocorticóide. A dose inicial é de 15 mg/dia, devendo ser ajustada à mínima dose necessária para controlar as alterações neurológicas.

Muitos pacientes podem parar os corticóides na altura de terem completado a irradiação total craniana.

Todos os doentes a tomar corticóides, por mais de 6 semanas, devem fazer profilaxia antibiótica para a pneumonia a *Pneumocystis carinii*, que deve ser mantida por um mês, após a suspensão da corticoterapia.⁴

O tratamento definitivo inclui a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia.

A disseminação precoce de células malignas do glioblastoma multiforme torna esta neoplasia incurável, cirurgicamente. Contudo, a cirurgia desempenha um papel fundamental na abordagem dos doentes com a suspeita desta neoplasia. A neurocirurgia permite obter tecido cerebral para o estabelecimento de um diagnóstico correcto, alivia os sintomas resultantes do efeito de massa e diminui a necessidade de corticoterapia. Ademais, a cirurgia agressiva, em que

se remove a maior parte do tumor, reduz o número de células cancerosas que necessitam de tratamento e, muitas vezes, remove o núcleo hipóxico do tumor, que é relativamente resistente à radiação e inacessível à quimioterapia.

Existem controvérsias relativamente à extensão da cirurgia e à sobrevida destes pacientes. No entanto, pensa-se que o melhor tratamento consiste na maior remoção possível de massa tumoral sem causar danos neurológicos.

As biopsias estereotáxicas são, geralmente, reservadas para tumores localizados em zonas mais profundas, em áreas cerebrais importantes ou em doentes com lesões extensas, nos quais não será possível obter-se a excisão total.¹

A radioterapia continua a ser uma terapêutica não cirúrgica, e pós-operatória, eficaz nestes doentes. A irradiação cerebral pode ser total ou parcial. A total está reservada para lesões multifocais e com envolvimento subependimário ou das leptomeninges. Para a maioria dos doentes, com doença unifocal, os tratamentos limitados provocam menos morbilidade e parece produzirem igual sobrevida global.⁴

Baseado nos dados disponíveis, o regime standard consiste em 60 Gy administrados em 30 fracções. Apenas 25% dos casos mostram alguma resposta radiográfica, sendo raras as respostas completas.⁴ No entanto, em pacientes com idades acima de 60 anos, há um estudo que aponta resultados semelhantes em termos de sobrevida, utilizando cursos abreviados de radioterapia (40 Gy em 15 fracções).⁶

No sentido de melhorar a eficácia da radioterapia, novas abordagens têm sido experimentadas: a radioterapia hiperfracionada, a braquiterapia intersticial, as técnicas estereotáxicas e a radiocirurgia, mas cujos resultados, em estudos randomizados, não mostraram, ainda, benefícios adicionais.¹

Até há uns anos, o tratamento standard do glioblastoma multiforme consistia, previamente, na ressecção da maior extensão possível do tumor, seguida de radioterapia. A quimioterapia tinha um benefício limitado no tratamento dos gliomas malignos e não aumentava de um modo significativo a sobrevida média⁷. Actualmente, com a utilização da Temozolomida e outros agentes quimioterápicos mais recentes, que actuam ao nível da inibição da tirosina kinase, do receptor do factor de crescimento da epiderme (*EGFR – epidermal growth factor receptor*) e do factor de crescimento do endotélio vascular (*VEGF – vascular*

endothelial growth factor), entre outros, parecem trazer algum aumento de sobrevida a estes doentes.

A Temozolomida foi aprovada em 1999, pela FDA (Food and Drugs Administration) no tratamento do astrocitoma anaplástico recorrente e, em 2005, no do glioblastoma multiforme recém-diagnosticado.⁸ É um agente alquilante de administração oral. Atravessa a barreira hemato-encefálica, apresentando concentrações no líquido 20 a 40% das plasmáticas. O potencial deste fármaco, administrado sozinho ou em associação à radioterapia, tem sido avaliado em ensaios randomizados, cujos resultados sugerem um significativo prolongamento da sobrevida.^{7,8,9}

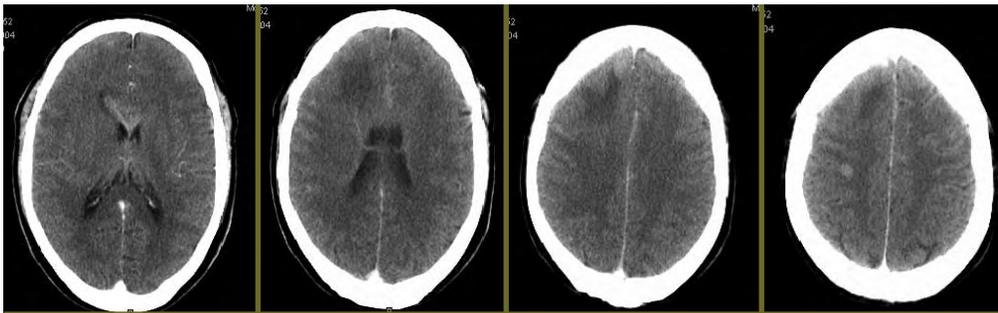
Recentes fármacos quimioterápicos têm sido avaliados no tratamento do glioma recorrente. O Irinotecam, inibidor da topoisomerase I, que atravessa rapidamente a barreira hemato-encefálica, tem sido extensamente investigado. No entanto, poucos doentes apresentam respostas objectivas. Um alvo atractivo é o *EGFR*, que está, frequentemente, amplificado e exageradamente expresso no glioma maligno. Os inibidores da tirosina kinase do *EGFR*, Gefitinib e Erlotinib têm sido estudados no tratamento daquele. Na ausência de respostas objectivas, alguma actividade antitumoral limitada parece haver com o Gefitinib. Verificaram-se respostas objectivas em ensaios de fase I e II com o Erlotinib no glioma recorrente. O *VEGF*, que aumenta a permeabilidade e estimula a proliferação e migração endotelial, está frequentemente sobre-expresso em tumores sólidos, incluindo o glioblastoma. Um relatório preliminar sugere actividade antitumoral do Bevacizumab, um anticorpo monoclonal anti-*VEGF*, em combinação com o Irinotecam, nos pacientes com glioma recorrente.⁹

É de salientar que, potencialmente, todos os gliomas malignos recidivarão, seja qual for o tratamento inicial utilizado. Os doentes podem beneficiar da reoperação, de técnicas de radioterapia local (radiocirurgia) e de outros diferentes agentes quimioterápicos.^{1,2,4}

Caso clínico

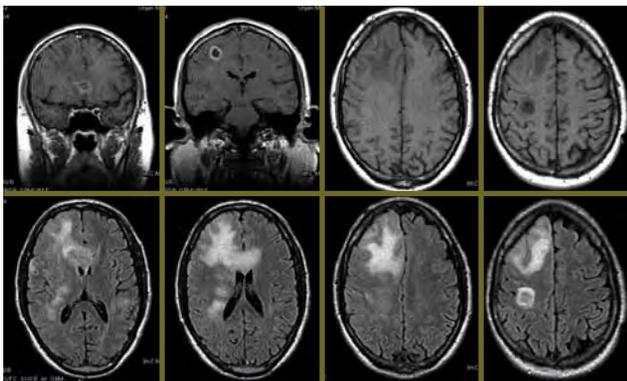
Doente do sexo masculino, com 52 anos, que a 18/11/2004 recorreu ao serviço de urgência por sudorese, vômitos, parestesias no membro superior esquerdo e *dressing apraxia* da mão esquerda.

O exame objectivo do paciente não revelou outras alterações. Nomeadamente, não apresentava deficits motores, da sensibilidade e do equilíbrio ao exame



Imagens da TC CE.

FIG. 1



Imagens da RMN CE.

FIG. 2

neurológico sumário. Tinha como antecedentes pessoais cicatrizes quelóides da face e dos membros superiores, provocadas por queimaduras. Referia episódios de azia, já de longa data, que cediam à toma de carbonato de di-hidróxido de alumínio e sódio (Kompensan®) em SOS.

Efectuou TC-CE (Fig. 1), na urgência, que revelou “pequenas lesões captantes no parênquima frontal direito, duas em posição sub-cortical e uma peri-ventricular, com edema vasogénico que, pela sua multiplicidade, sugeriam etiologia metastática”. As análises ao sangue efectuadas não mostraram alterações. Perante esta hipótese de lesões ocupando espaço cerebral, internou-se o doente para estudo de uma eventual neoplasia primária e para realização de RMN-CE, no sentido de melhor se caracterizarem essas lesões.

O doente foi, então, internado no serviço de Medicina Interna, iniciando corticoterapia endovenosa com dexametasona 5mg 8/8h, sendo progressivamen-

te reduzida até uma dose de 5mg dia.

A RMN-CE (Fig. 2) mostrou no lobo frontal direito duas lesões captantes cortico-su-corticais, com aspecto capsular, irregular e abundante halo de edema vasogénico, o conjunto muito sugestivo de etiologia metastática. Observa-se, ainda, uma outra lesão no joelho do

corpo caloso. Em conjunto com o edema associado, as lesões condicionam ligeiro desvio para a esquerda das estruturas da linha média.

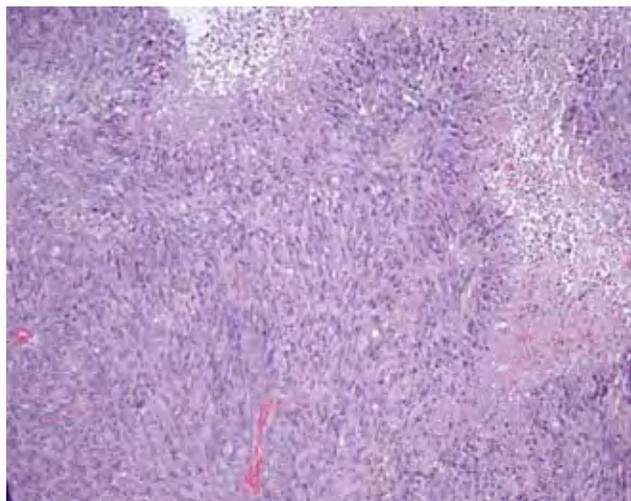
No sentido de se excluírem as neoplasias, que mais frequentemente metastizam para o tecido encefálico, nomeadamente do pulmão, do tracto digestivo, da tireóide, do testículo e cutânea, o doente realizou TC toraco-abdomino-pélvica, ecografias da tiróide e testicular, endoscopia digestiva alta e colonoscopia e foi pedida observação pela Dermatologia. Todos esses exames não revelaram alterações. Foram, ainda, doseados os marcadores tumorais séricos que apresentavam valores normais.

Durante o internamento, houve agravamento dos défices neurológicos, com instalação progressiva de hemiparesia esquerda e episódios de cefaleias súbitas frontais, náuseas e vômitos alimentares.

Perante a dificuldade em se chegar a um diagnóstico definitivo, solicitou-se a avaliação pela Neurocirurgia, no sentido de se realizar biopsia estereotáxica das lesões cerebrais

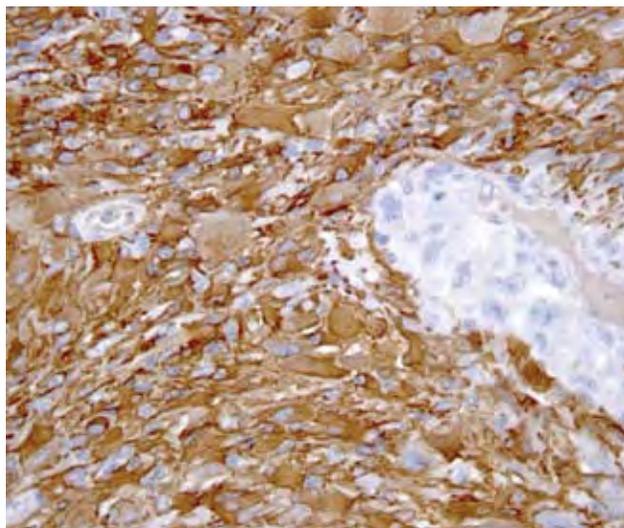
O doente iniciou profilaxia anticonvulsivante, antes da cirurgia, com valproato de sódio, e aumentou-se novamente a dose de dexametasona para 5 mg de 8/8h. A 16/12/2004 foi submetido a craniotomia frontal direita com remoção da lesão mais cortical.

O estudo macroscópico da peça operatória revelou “uma formação nodular com cerca de 1,2 cm de diâmetro”. Ao exame histológico observou-se “uma neoplasia neuro-epitelial maligna com infiltração focal do córtex nalgumas áreas... tumor densamente celular, pleomórfico... do tipo astrócito gemistocítico e há células gigantes multinucleadas. As figuras de mitose são numerosas e, por vezes, atípicas e há fenómenos de microproliferação vascular. São frequentes as áreas de



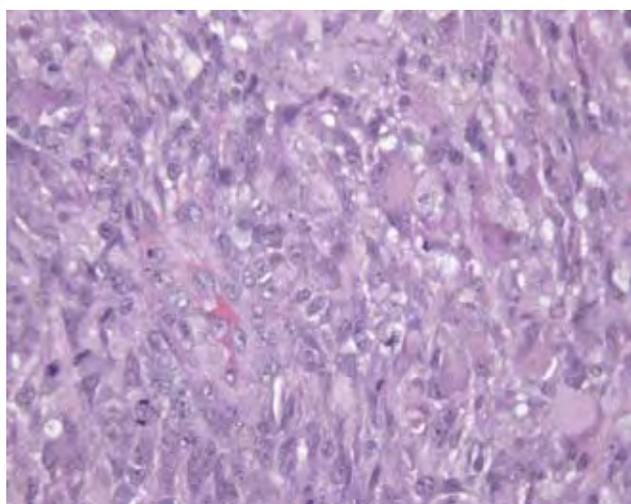
Aspecto geral do tumor com grande densidade celular e pseudopaliçadas celulares em redor de áreas de necrose (Hematoxilina/eosina 100x).

FIG. 3



Células tumorais com imunorreatividade citoplasmática para a proteína fibrilar glial ácida (Imuno-histoquímica GFAP 400x).

FIG. 5



Atipia citonuclear com células gigantes multinucleadas, figuras de mitose e microproliferação vascular (Hematoxilina/eosina 400x).

FIG. 4

necrose rodeadas por pseudopaliçadas celulares à periferia e há infiltrado inflamatório mononuclear nuclear perivascular, trombozes vasculares e áreas de hemorragia. O estudo imuno-histoquímico mostra marcação intensa e difusa das células tumorais para a proteína fibrilar glial ácida... trata-se de um astrocitoma grau IV ou glioblastoma multiforme (Figs. 3-5)".

À data da alta, foi instituída terapia de suporte com

valproato de sódio 500mg de 8/8h, dexametasona 5mg id, ranitidina 150mg id e alprazolam 0,5mg id. Orientou-se o doente para o IPO de Coimbra, onde realizou apenas uma sessão de radioterapia craniana, por má tolerabilidade.

Tendo em conta o mau prognóstico desta neoplasia, o doente veio a falecer em Abril de 2005, menos de 6 meses após o diagnóstico. ■

Bibliografia

1. Grossman SA, Batara JF. Current management of Glioblastoma Multiforme. *Seminars in Oncology*. Elsevier 2004;635-641.
2. Rondinelli PIP, Martinez CAO. Metástases intrarraquidianas de Glioblastoma Multiforme supratentorial da infância. *Arquivo Neuropsiquiatria* 2002; 60(3-A):643-646.
3. Santos AV, Saraiva PF, Santiago B. Metastização extracraniana de Glioblastoma multiforme. *Acta Médica Portuguesa*. 2003; 16:209-211.
4. DeAngelis LM, Loeffler JS, Mamelak AN. Primary brain tumors. *Cancer management. A multidisciplinary approach*. 8th edition 2004; 28:591-606.
5. Graça J, Palma T, Pereira P et al. Avaliação dos gliomas cerebrais por técnicas avançadas de ressonância magnética. *Acta Médica Portuguesa* 2003, 16:117-123.
6. Roa W, Brasher PMA, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with Glioblastoma Multiforme: a prospective randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(9):1583-1588.
7. Dehdashti AR, Hegi ME, Regli L et al. New trends in medical management of glioblastoma multiforme: the role of temozolomide chemotherapy. *Neurosurg Focus* 2006;20(4):E6.
8. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. Food and Drug Administration approval summary: temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2005;11(19):6767-6771.
9. Stupp R, Hegi ME, Van Den Bent MJ, et al. Changing paradigms – An update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *The Oncologist* 2006;11:165-180.